

(19) Korean Intellectual Property Office

(12) Laid-open Patent Gazette

(11) Korean Laid-open Patent Publication No. 2003-0032897

5 (43) Publication Date: April 26, 2003

(21) Korean Application Number: 10-2002-0063956

(22) Filing Date: October 18, 2002

10 (30) Priority Claim: KR10-2001-0064468 filed on October 18, 2001

(71) Applicant: SAMYANG Corporation

263, Yeongji-dong, Jongro-gu, Seoul 110-725, Republic of Korea

(72) Inventors: SEO Min-Hyo; KIM-Heui-Jo; and KIM, Jung-Kyung

15

(54) Polymeric Micelle Composition with Improved Stability

[Abstract of Disclosure]

20 The present invention relates to polymeric micelle compositions with improved stability, and more specifically to polymeric micelle compositions comprising an amphiphilic block copolymer of a hydrophilic block and a hydrophobic block, and a polylactic acid containing at least one terminal carboxyl group. The compositions of the present invention can form stable polymeric micelles or nanoparticles in body fluids or aqueous solutions. The micelles or nanoparticles formed from the compositions of the present invention have a hydrophilic outer shell and a hydrophobic inner core wherein a large amount of hydrophobic drug can be physically trapped. The drug containing micelles and nanoparticles of the present invention have a prolonged retention time in the bloodstream after administration, and can be utilized to make various pharmaceutical formulations.

25

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. ⁷
C08L 67/04

(11) 공개번호 특2003-0032897
(43) 공개일자 2003년04월26일

(21) 출원번호 10-2002-0063956
(22) 출원일자 2002년10월18일

(30) 우선권주장 1020010064468 2001년10월18일 대한민국(KR)

(71) 출원인 주식회사 삼양사
서울 종로구 연지동 263번지

(72) 발명자 서민효
대전광역시서구둔산2동909번지수정타운2-1008
김희조
대전광역시유성구화암동63-2
김정경
서울특별시마포구대흥동태영아파트107동2202호

(74) 대리인 이원희

심사청구 : 있음

(54) 안정성이 향상된 고분자 미셀 조성물

요약

본 발명은 안정성이 향상된 고분자 미셀 조성물에 관한 것으로, 더욱 구체적으로 친수성 블록과 소수성 블록으로 구성된 비이온성 양친성 블록 공중합체와 카르복시산 말단기를 함유하는 폴리락트산 유도체를 포함하는 고분자 미셀 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 수용액 또는 체액에서 안정한 고분자 미셀을 형성하고, 상기 형성된 미셀 내에 난용성 약물을 함유시켜 난용성 약물의 가용화가 가능해지며, 상기 미셀이 장기간 안정하게 유지되어 약물이 미리 방출되는 것을 억제하여 다양한 용도의 의약제제로 이용이 가능하다.

대표도

도 3

색인어
고분자 미셀 조성물, 비이온성 양친성 블록 공중합체, 폴리락트산

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 종래의 모노메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리락타이드(mPEG-PLA) 단일 고분자 미셀의 모형도를 나타낸 것이며,

도 2는 종래의 D,L-폴리락트산의 카르복시산 나트륨염 단일 고분자 미셀의 모형도를 나타낸 것이며,

도 3은 본 발명의 모노메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리락타이드(mPEG-PLA)과 D,L-폴리락트산의 카르복시산 나트륨염의 혼합 고분자 미셀의 모형도를 나타낸 것이다.

* 도면의 주요부분에 대한 부호의 설명 *

1 : 난용성 약물

10 : 모노메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리락타이드(mPEG-PLA)

11 : 모노메톡시폴리에틸렌글리콜(mPEG)

12 : 폴리락타이드(PLA)

20 : D,L-폴리락트산 나트륨염

21 : D,L-폴리락트산 22 : 카르복시산의 나트륨염

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 안정성이 향상된 고분자 미셀 조성물에 관한 것으로, 더욱 구체적으로 친수성 블록과 소수성 블록으로 구성된 비이온성 양친성 블록 공중합체와 카르복시산 말단기를 함유하는 폴리락트산 유도체를 포함하는 고분자 미셀 조성물에 관한 것이다.

약물의 정맥투여를 위하여 생분해성 고분자를 이용한 초미립자 약물전달 시스템(submicronic particulate drug delivery system)이 연구되고 있다. 최근에는 생분해성 고분자를 이용한 극소립자 시스템(nanoparticle system) 및 고분자 미셀 시스템(polymeric micelle system)이 정맥투여에 의해 투여된 약물의 체내 분포를 변경하여 부작용을 경감시키고, 효능이 향상된 유용한 기술이라고 보고되고 있으며, 이러한 시스템은 약물의 표적화가 가능하여 목표로 하는 기관, 조직 또는 세포에 약물의 방출을 조절한다. 실제로 이러한 시스템은 체액과 적합성이 우수하고, 난용성 약물의 가용화 능력 및 약물의 생체내 이용률(bioavailability)을 향상시킨다고 보고되고 있다.

최근 친수성 부분과 소수성 부분으로 구성된 블록 공중합체에 약물을 화학적으로 결합하여 블록 공중합체 미셀을 제조하는 방법이 보고되었다[EP 0 583 955 A2; JP 206,815/94].

블록 공중합체는 친수성 부분(A)으로 폴리에틸렌옥사이드를 사용하고, 소수성 부분(B)으로 폴리아미노산류 또는 폴리아미노산류에 소수성기를 결합시킨 것을 사용하여 중합된 A-B형 이중 블록 공중합체를 보고하였다. 상기 블록 공중합

체에 의해 형성된 고분자 미셀의 코어(core)에 아드리아마이신(adriamycin) 또는 인도메타신(indomethacin) 등 약물을 물리적으로 봉입시켜 약물전달체로 사용할 수 있다. 그러나, 상기 블록 공중합체에 의해 형성된 고분자 미셀은 생체내 분해가 어려우며, 상기 블록 공중합체의 생체적합성이 떨어져 생체내 사용시에는 여러 가지 문제가 야기된다.

또한, 생분해성 및 생체적합성이 우수하며, 난용성 약물을 봉입하여 안정하고 효능이 증강된 최적의 코어-셸(core-shell)형 약물 전달체를 개발하려는 노력이 이루어지고 있다.

유럽특허 제 0 552 802 A2호에서는 코어-셸형 고분자로, 셸(shell)로 친수성인 폴리에틸렌옥사이드를 사용하고, 코어(core)로 소수성인 생분해성 고분자를 사용하여 수용액 상에서 가교결합(crosslinking)을 형성하여 화학적으로 고정된 고분자 미셀의 제조방법을 보고하였다. 그러나, 상기 방법은 연속상인 물에서 코어를 구성하는 고분자가 가교결합을 통해 안정한 구조를 이루기 위해서는 A-B 또는 A-B-A형의 이중 또는 삼중 블록 공중합체의 소수성 부분에 가교결합 물질(crosslinker)을 도입하여야 하는 제조상의 어려움이 있으며, 이들 가교결합 물질들은 인체에 적용한 예가 없어 안전성이 확보되지 않았다는 문제점이 있다.

한편, 약물의 가용화 기술로서, 친수성 고분자로 폴리알킬렌글리콜 유도체와 소수성 고분자로 생분해성을 나타내는 지방산 폴리에스테르 또는 폴리아미노산 등의 이중 또는 삼중 블록 공중합체로 이루어진 고분자 미셀을 이용한 방법이 보고되었다.

미합중국특허 제 5,449,513호는 친수성 고분자로 폴리에틸렌글리콜을 사용하고, 소수성 고분자로 폴리벤질 아스파르트산 등의 폴리아미노산 유도체를 사용하여 제조한 이중 블록 공중합체를 보고하였다. 상기 이중 블록 공중합체는 소수성 항암제인 독소루비신 또는 소염 진통제인 인도메타신을 가용화시킬 수 있으나, 상기 폴리아미노산 유도체는 생체내에서 가수분해되지 않고 효소에 의해서만 분해되며, 면역반응을 일으키는 등의 단점이 있다.

미합중국특허 제 5,429,826호는 친수성 고분자인 폴리알킬렌글리콜과 소수성 고분자인 폴리락트산으로 이루어진 이중 또는 다중 블록 공중합체를 보고하였다. 구체적으로, 상기 이중 또는 다중 블록 공중합체의 말단기에 아크릴산 유도체를 결합시킨 공중합체를 수용액에서 고분자 미셀화시킨 다음 가교 결합시켜 고분자 미셀을 안정화시키는 방법을 보고하였다. 그러나, 상기 방법은 고분자 미셀의 안정화는 이룰 수 있었으나, 가교 결합된 고분자가 분해되지 않아 생체내에서의 이용이 불가능하다.

국내특허 제 2001-64164호는 특정한 분자량의 폴리락트산 유도체가 중성의 pH 수용액에서 고분자 미셀을 형성하여 난용성 약물을 가용화시키는 것이 개시되었다. 그러나, 상기 고분자 미셀이 중성의 pH 수용액에서 다량의 난용성 약물을 가용화시킬 수 있는 반면, 인체와 동일한 온도(37 °C)의 수용액에서 단시간 내에 약물이 방출되어 안정성이 떨어지는 단점이 있다.

이에, 본 발명자들은 상기한 난용성 약물에 대한 가용화 정도가 크고, 안정성이 우수한 고분자 미셀 조성물을 제공하기 위하여, 상기 친수성 블록과 소수성 블록으로 구성된 블록 공중합체와 pH 4 이상의 수용액에서 고분자 미셀을 형성하는 카르복시산 말단기를 갖는 폴리락트산 유도체로 이루어진 혼합 고분자 미셀 조성물을 제조하여, 다량의 난용성 약물을 가용화시킬 수 있음은 물론, 수용액에서의 안정성이 우수함을 알아내어 본 발명을 완성하였다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 다량의 난용성 약물을 가용화시키며, 수용액에서의 안정성이 우수한 혼합 고분자 미셀 조성물을 제공하는 것이다.

구체적으로, 본 발명의 목적은 친수성 블록과 소수성 블록으로 구성된 양친성 블록 공중합체 및,

카르복시산 말단기를 함유하는 폴리락트산 유도체를 포함하고, 체액 또는 수용액에서 고분자 미셀을 형성할 수 있는 혼합 고분자 미셀 조성물을 제공하는 것이다.

또한, 본 발명의 또다른 목적은 상기 혼합 고분자 미셀 조성물로 이루어진 고분자 미셀 내부에 난용성 약물이 포함된 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

상기한 목적을 달성하기 위하여,

본 발명은 친수성 블록과 소수성 블록으로 구성된 양친성 블록 공중합체 및,

카르복시산 말단기를 함유하는 폴리락트산 유도체를 포함하고, 체액 또는 수용액내에서 고분자 미셀을 형성할 수 있는 혼합 고분자 미셀 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 상기 혼합 고분자 미셀 조성물로 이루어진 고분자 미셀 내부에 난용성 약물이 포함된 약학적 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 상기 혼합 고분자 미셀 조성물 및 약학적 조성물의 제조방법을 제공한다.

이하 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

본 발명의 혼합 고분자 미셀 조성물은 친수성 블록과 소수성 블록으로 구성된 양친성 블록 공중합체 및 카르복시산 말단기를 갖는 폴리락트산 유도체로 이루어진 혼합 고분자 미셀 조성물을 포함한다.

상기 양친성 블록 공중합체는 친수성 블록(A)과 소수성 블록(B)이 A-B 형태로 연결된 이중 블록 공중합체이며, 비이온성인 것을 특징으로 한다. 또한 수용액에서 소수성 블록이 코어(core)를 형성하고, 친수성 블록이 셸(shell)을 형성하는 코어-셸(core-shell) 형태의 고분자 미셀을 형성한다.

상기 양친성 블록 공중합체의 친수성 블록(A)은 물에 녹는 고분자로서, 구체적으로 폴리알킬렌글리콜(polyalkyleneglycol) 또는 그 유도체, 폴리비닐알코올(polyvinylalcohol), 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone) 또는 폴리아크릴아마이드(polyacrylamide) 등이며, 바람직하게는 모노메톡시폴리알킬렌글리콜(monomethoxypolyalkyleneglycol), 모노아세톡시폴리에틸렌글리콜(monoacetoxypolyethyleneglycol), 폴리에틸렌글리콜(polyethyleneglycol), 폴리에틸렌-co-프로필렌글리콜(polyethylene-co-propyleneglycol) 및 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolindone)으로 이루어진 그룹 중 선택된 것이다.

또한, 상기 친수성 블록(A)은 중량평균 분자량 500~50,000 달톤 인 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 중량평균 분자량 1,000~20,000 달톤 이다.

상기 양친성 블록 공중합체의 소수성 블록(B)은 물에 녹지 않으며, 생체적합성이 우수하고, 생분해성인 고분자로서, 구체적으로 폴리에스테르(polyester), 폴리안하이드라이드(polyanhydride), 폴리아미노산(polyamino acid), 폴리오르소에스테르(polyorthoester) 또는 폴리포스파진(polyphosphazine) 등이며, 바람직하게는 폴리락타이드(polylactide), 폴리글리콜라이드(polyglycolide), 폴리카프로락톤(polycaprolactone), 폴리다이옥산-2-온(polydioxan-2-one), 폴리락틱-co-글리콜라이드(polylactic-co-glycolide), 폴리락틱-co-다이옥산-2-온(polylactic-co-dioxane-2-one), 폴리락틱-co-카프로락톤(polylactic-co-caprolactone) 및 폴리글리콜릭-co-카프로락톤(polyglycolic-co-caprolactone) 으로 이루어진 그룹 중 선택된 것이다. 또한 상기 소수성 블록(B)의 카르복시 말단은 지방산기로 치환될 수 있으며, 상기 지방산기는 부틸산기, 프로피온산기, 아세트산기, 스테아린산기 또는 팔미트산기로

이루어진 군에서 선택된 것이다.

또한, 상기 소수성 블록(B)은 중량평균 분자량이 500~50,000 달톤이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 1,000~20,000 달톤이다.

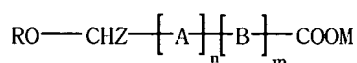
수용액 상에서 안정한 고분자 미셀을 형성하기 위하여, 상기 양친성 블록 공중합체의 친수성 블록(A)과 소수성 블록(B)의 조성비는 친수성 블록(A):소수성 블록(B)에 대해 2:8~8:2(w/w)이며, 바람직하게는 4:6~7:3(w/w)이다. 친수성 블록(A)이 상기 범위 미만인 경우, 고분자는 수용액에서 고분자 미셀을 형성하지 않으며, 상기 범위를 초과한 경우, 고분자는 고분자 미셀을 형성하지만 친수성이 너무 높아서 안정성이 매우 떨어지게 된다.

또한, 상기 폴리락트산 유도체는 한쪽 말단이 반드시 하나 이상의 카르복시산기 또는 카르복시산 염를 포함하며, 다른 말단기는 히드록시(hydroxy), 아세톡시(acetoxy), 벤조일옥시(benzoyloxy), 데카노일옥시(decanyloxy), 팔미토일옥시(palmitoyloxy) 및 알콕시(alkoxy)로 이루어진 그룹 중 선택된 하나로 이루어져 있으며, 상기 카르복시산기 또는 카르복시산 염기는 pH 4 이상의 수용액에서 친수성기로 작용하여 수용액에서 고분자 미셀을 형성한다.

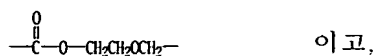
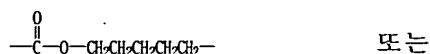
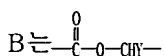
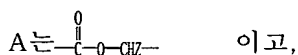
상기 폴리락트산 유도체는 수용액에 용해되어 폴리락트산 유도체 분자 내에 존재하는 친수성 부분 및 소수성 부분이 균형을 이루어 미셀을 형성한다. 따라서, 소수성을 나타내는 에스테르 부분의 분자량이 커지면 친수성을 나타내는 말단의 카르복시산 음이온끼리의 회합이 어려워 미셀이 잘 형성될 수 없고, 분자량이 너무 적게 되면 물에 완전히 용해되어 미셀 형성 자체가 어렵다. 이에, pH 4 이상에서 미셀을 형성할 수 있는 적절한 수평균 분자량은 500~2,500 달톤이다. 분자량이 500달톤 미만이면 물에 완전히 용해되어 미셀 형성 자체가 어렵고, 분자량이 2,500 달톤을 초과하면 소수성이 너무 커져서 수용액에서 용해조차 어려워 미셀을 형성할 수 없게 된다. 이러한 폴리락트산 유도체의 분자량은 제조시 반응온도 및 시간 등을 적절히 조절하여 이를 수 있다.

상기 폴리락트산 유도체는 바람직하게 하기 화학식 1로 나타낸다.

화학식 1



(상기 식에서,



R은 수소, 아세틸기, 벤조일기, 테카노일기, 팔미토일기, 메틸기 또는 에틸기이며,

Z 및 Y는 수소, 메틸기 또는 페닐기이며,

M은 수소, 나트륨, 칼륨 또는 리튬이며,

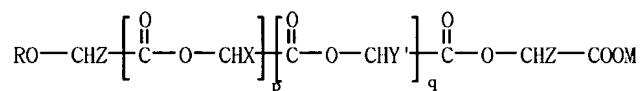
n은 1~30의 정수이며,

m은 0~20의 정수이다.)

상기 폴리락트산 유도체는 한쪽 말단에 카르복시산기 또는 카르복시산 알칼리금속염을 가지며, 바람직하게는 카르복시산 알칼리금속염을 가진다. 상기 카르복시산 알칼리금속염은 나트륨, 칼륨 또는 리튬의 1가 금속이온인 금속 이온염 형태의 폴리락트산 유도체를 형성하며, 실온에서 고체 상태로 존재하며, 공기 중의 수분에 노출되어도 pH가 중성이므로 매우 안정한 형태를 띤다.

더욱 바람직하게, 상기 폴리락트산 유도체는 하기 화학식 2로 나타낸다.

화학식 2



(상기 식에서,

X는 메틸기이며,

Y'는 수소 또는 페닐기이며,

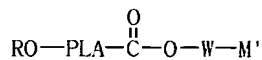
p는 0~25의 정수이며,

q는 0~25의 정수이며,

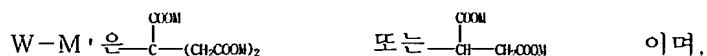
단, p+q는 5~25의 정수이다.)

또한, 말단기 중의 하나에 하나 이상의 카르복시산 또는 카르복시산 염을 갖는 화학식 3 및 4의 폴리락트산 유도체도 본 발명에 적용가능하다.

화학식 3

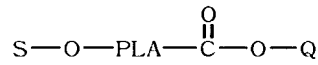


(상기 식에서,



PLA는 D,L-폴리락트산, D-폴리락트산, 폴리만델산, D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체, D,L-락트산과 만델산의 공중합체, D,L-락트산과 카프로락톤의 공중합체 및 D,L-락트산과 1,4-디옥산-2-온의 공중합체이다.)

화학식 4



(상기식에서,

S는 $\text{H}-\text{L}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOM}$ 이며,

L은 $-\text{NR}_1-$ 또는 $-\text{O}-$ 이며,

R_1 은 수소 또는 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 의 알킬이며,

Q는 CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 또는 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 이며,

M은 수소, 나트륨, 칼륨 또는 리튬이며,

a는 0~4의 정수이며,

b는 1~10의 정수이며,

PLA는 D,L-폴리락트산, D-폴리락트산, 폴리만델산, D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체, D,L-락트산과 만델산의 공중합체, D,L-락트산과 카프로락톤의 공중합체 및 D,L-락트산과 1,4-디옥산-2-온의 공중합체이다.)

본 발명의 혼합 고분자 미셀 조성물은 양친성 블록 공중합체 및 폴리락트산 유도체의 총합을 100 중량% 기준하여 양친성 블록 공중합체 5~95 중량%, 및

폴리락트산 유도체 5~95 중량%로 이루어지며,

바람직하게는, 폴리락트산 유도체가 20~80 중량 %, 및

양친성 블록 공중합체 20~80 중량% 이며,

더욱 바람직하게는, 폴리락트산 유도체가 50~80 중량 %, 및

양친성 블록 공중합체가 20~50 중량 % 이다.

난용성 약물에 대한 가용화도 및 혼합 고분자 미셀 조성물에 의해 형성된 고분자 미셀의 안정성을 모두 고려할 때, 폴리락트산 유도체 50~80 중량% 및, 양친성 블록 공중합체 20~50 중량%가 가장 바람직하다.

상기 폴리락트산 유도체 단독으로 사용했을 때는 수용액의 pH가 4 이상인 경우에만 고분자 미셀이 형성되나, 상기 양친성 블록 공중합체와 폴리락트산 유도체의 혼합 고분자 조성물은 수용액의 pH에 상관없이 고분자 미셀을 형성할 수 있다. 따라서, 생분해성 고분자는 일반적으로 pH 10 이상에서 가수분해되므로, 상기 고분자 혼합 조성물은 pH 1~10

범위에서 사용할 수 있으며, 상기 고분자들이 생분해성 고분자임을 고려할 때, pH 4~8의 범위에서 제조 및 사용하는 것이 바람직하다.

상기 혼합 고분자 조성물로 제조된 고분자 미셀의 입자크기는 사용하는 고분자의 분자량 및 폴리락트산 유도체와 상기 양친성 블록 공중합체의 조성비에 따라서 1~400 nm 크기로 조절하는 것이 가능하고, 바람직하기로는 5~200 nm 범위이다.

또한, 본 발명은 상기 혼합 고분자 미셀 조성물에 의해 이루어진 고분자 미셀 내부에 난용성 약물이 포함된 약학적 조성물을 포함한다. 구체적으로 난용성 약물이 본 발명의 고분자 미셀의 소수성 코어에 물리적으로 봉입되어 있는 약학적 조성물을 포함한다.

상기 난용성 약물은 물에 대한 용해도가 50 mg/ml 이하인 항암제, 항생제, 소염 진통제, 마취제, 호르몬류, 고혈압 치료제, 당뇨병 치료제, 고지질증 치료제, 항바이러스제, 파킨슨병 치료제, 치매 치료제, 항 구토제, 면역 억제제, 궤양 치료제, 변비 치료제 및 항 말라리아제 등이 있으며, 바람직하게는 인체 투여시 혈액농도 소실 속도가 매우 빠른 약물인 파클리탁셀, 캄토테신, 에토포사이드, 독소루비신, 다우소루비신, 이다루비신, 아라-C 등의 항암제, 싸이클로스포린 A 등의 면역억제제, 테스토스테론, 에스트라다이올, 에스트로젠, 프로세스테론, 트리암시론 아세테이트, 텍사메타손 등의 스테로이드 호르몬 약물, 테녹시캄, 피록시캄, 인도메타신, 이부프로펜 및 COX-II 억제제 등의 소염 진통제가 있다.

상기 혼합 고분자 미셀 조성물에 난용성 약물을 가용화시키기 위하여 봉입 가능한 난용성 약물의 함량은 블록 공중합체, 폴리락트산 유도체 및 약물 100 중량부에 대하여 0.1~30 중량%가 바람직하다.

상기 혼합 고분자 미셀 조성물은 난용성 약물을 함유한 고분자 미셀 형태로 제조하여 경구 투여 또는 비경구 투여할 수 있다.

비경구 투여는 난용성 약물을 혈관, 근육, 피하, 복강, 경비, 직장, 눈 또는 폐 등의 경로로 투여하며, 경구 투여는 본 발명의 폴리락트산 유도체에 난용성 약물을 혼합한 후 정제 또는 캡슐 형태, 또는 수용액으로 직접 투여하는 것이 가능하다.

본 발명의 혼합 고분자 조성물은 종래 폴리락트산 유도체와 양친성 블록 공중합체 단독으로 제조한 고분자 미셀 조성물보다 난용성 약물의 봉입 정도 및 수용액에서의 안정성에서 현저한 향상이 있다.

본 발명의 혼합 고분자 미셀 조성물은 본 발명에서 사용된 블록 공중합체 단독으로 사용하였을 때보다 약물 봉입률이 약 3배 정도 우수한 것으로 나타났으며, 또한 파클리탁셀을 혼합한 경우, 본 발명의 고분자 미셀 조성물은 시간이 지남에 따라 파클리탁셀의 농도가 변화가 없었지만, 본 발명의 블록 공중합체 또는 폴리락트산을 각각 단독으로 혼합한 경우 1 시간 이후부터 파클리탁셀의 농도가 감소하여, 본 발명의 혼합 고분자 미셀 조성물이 종래 블록 공중합체 및 폴리락트산 보다 안정성이 우수함을 알 수 있다.

하기 실시예에 따르면, 수평균 분자량 1,200 달톤인 폴리락트산으로 이루어진 고분자 미셀은 파클리탁셀을 25 중량 % 까지 함유시킬 수 있으나, 37 °C 수용액에서의 파클리탁셀이 1시간 이내에 방출되기 시작하였다. 또한, 상기 양친성 블록 공중합체인 분자량 5,000 달톤인 모노메톡시폴리에틸렌글리콜과 분자량 4,000 달톤인 폴리락타이드의 블록 공중합체로 이루어진 고분자 미셀은 파클리탁셀을 5 중량% 이내로 봉입하는 것이 가능하며, 37 °C 수용액에서 파클리탁셀이 방출되기 시작하는 시간은 6 시간 이었다. 본 발명의 분자량 1,200 달톤인 폴리락트산 및 분자량 5,000 달톤인 모노메톡시폴리에틸렌글리콜과 분자량 4,000 달톤인 폴리락타이드의 블록 공중합체를 각각 50 중량% 씩 혼합하여 제조한 혼합 고분자 미셀에서는 파클리탁셀을 25 중량 % 까지 함유시킬 수 있으며, 37 °C 수용액에서의 24 시간 이내에는 파

클리탁셀이 방출되지 않았다.

고분자 미셀에 난용성 약물이 봉입되는 정도는 고분자의 소수성 블록이 수용액에서 형성하는 소수성의 코어의 분획에 비례하게 되고, 수용액에서 고분자 미셀의 안정성은 형성된 고분자 미셀이 수용액에서 이루는 동적인 평형상태 즉, 고분자 미셀 상태와 단일 고분자로 물에 용해된 상태의 평형상수에 의존하게 된다. 상기 폴리락트산 유도체는 친수성 블록인 카르복시산 말단기가 고분자 중에서 차지하는 분획이 10 % 이하로 매우 소수성이 높은 고분자이다. 따라서, 형성된 고분자 미셀 내부에 다량의 난용성 약물을 함유시키는 것이 가능하지만, 고분자 미셀의 말단에 존재하는 카르복시음이온기로 인한 정전기적 반발력으로 고분자 미셀이 매우 불안정한 상태이다.

한편, 상기 양친성 블록 공중합체인 분자량 5,000 달톤인 모노메톡시폴리에틸렌글리콜과 분자량 4,000 달톤인 폴리락타이드의 블록 공중합체는 소수성 블록이 차지하는 비율이 약 40 % 정도이기 때문에 난용성 약물을 다량 함유하기 어렵다. 그러나, 말단의 친수성 블록이 비이온성의 폴리에틸렌글리콜로서 상기 폴리락트산 고분자 미셀과는 달리 정전기적 반발력이 없어서 매우 안정한 형태를 이룬다.

상기와 같은 성질을 이용하여 상기 두 고분자를 혼합하여 혼합 고분자 미셀을 제조하면, 난용성 약물을 다량 수용액에 가용화시키는 것이 가능하였으며, 또한 24시간 이상 수용액에서의 안정성을 유지 할 수 있었다.

상기 고분자 미셀 조성물을 제조하는 방법을 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

일정 비율의 상기 폴리락트산 유도체, 양친성 블록 공중합체 및 난용성 약물을 함께 아세톤, 에탄올, 메탄올, 아세트산 에틸, 아세트니트릴, 메틸렌클로라이드, 클로로포름, 아세트산 및 다이옥산으로 이루어진 그룹 중 하나 또는 그 이상의 혼합 용매에 녹여서 균일한 용액을 제조한 다음, 유기용매를 제거하고, 난용성 약물과 고분자의 균일한 혼합물을 제조한다. 상기 혼합물을 pH 4~8 인 수용액을 가하고, 0~80 °C에서 난용성 약물 함유 혼합 고분자 미셀 수용액을 제조한다. 상기 난용성 약물 함유 고분자 미셀 수용액은 동결 건조하여 고체 형태의 고분자 미셀 조성물로 제조될 수 있다.

또한, 상기 폴리락트산 유도체, 양친성 블록 공중합체 및 난용성 약물을 함께 에탄올, 액체상태인 저분자량 폴리에틸렌글리콜, 아세트산, 디메틸아세트아마이드, N-메틸피롤리돈, 에틸 락테이트 등에 생체 적합성 유기용매 녹여서 균일한 용액을 제조하여 사용하기 직전에 물과 혼합하여 직접 혼합 고분자 미셀 수용액으로 제조할 수 있다.

이하, 본 발명을 하기 실시예에 의거하여 보다 상세히 설명하나, 이들은 본 발명을 설명하기 위한 것일뿐 이들에 의해 본 발명의 범위가 어떤 식으로든 제한되는 것은 아니다.

제조예 1~11 폴리락트산 유도체의 합성

고분자는 2-히드록시 카르복시산 유도체를 촉매없이 가온(100~200℃) 및 감압(100~0.1 mmHg) 조건하에서 6~24 시간 반응 시킨 후 정제하여 제조하였다.

< 제조예 1> D,L-폴리락트산(PLA-COOH) 합성 1

D,L-락트산 100 g을 250 ml의 삼구 둥근 바닥 플라스크에 넣고 교반기를 장치한 후 80 °C로 가열한 기름 중탕에서 가열 및 감압 아스피레이터로 25 mmHg로 감압하면서 1 시간 동안 반응시켜 과량으로 존재하는 수분을 제거하였다.

반응 온도를 150 °C로 상승시키고, 압력을 25 mmHg로 감압한 조건에서 6 시간 반응시킨 후 반응을 종결하고, 생성된 반응물에 1 l의 증류수를 가하여 고분자를 석출하였다.

석출된 고분자를 증류수에 다시 가하여 pH 4 이하의 수용액에서 용해되는 저분자량의 고분자를 제거한 후 석출된 고분자를 1 ℓ의 증류수에 다시 가하였고, 탄산수소나트륨을 소량씩 가하여 수용액의 pH가 6~8이 되게 하여 고분자를 용해시켰다. 이때 물에 용해되지 않는 고분자는 원심분리 또는 필터 등의 방법으로 분리하여 제거하였다.

1N 염산 수용액을 소량씩 가하여 다시 수용액을 pH 2로 조절하여 고분자를 수용액에서 석출시켰다. 석출된 고분자를 증류수로 2번 더 행군 다음 분리하여 감압하에서 건조하여 점성이 매우 높은 액체(D,L-폴리락트산, 78 g, 수득률 78%)를 얻었다. 고분자의 수평균 분자량은 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼으로 결정하였으며, 540 달톤이었다.

< 제조예 2~4> D,L-폴리락트산(PLA-COOH) 합성 2~4

반응온도, 감압조건, 반응시간을 하기 표 1과 같이 조절한 것을 제외하고, 상기 제조예 1과 동일한 방법을 수행하여 D,L-폴리락트산을 얻었다.

상기 제조예 1~4에서 합성한 D,L-폴리락트산의 수평균 분자량 및 수득률은 하기 표 1에 나타내었다.

[표 1]

제조예	반응온도(℃)	반응시간(시간)	압력(mmHg)	수평균 분자량(달톤)	수득률(%)
1	150	6	25	540	78
2	160	12	10	1140	83
3	160	24	10	1550	84
4	160	24	5	2100	87

* 수득률=(얻어진 고분자/사용된 모노머) × 100

< 제조예 5> D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체(PLGA-COOH) 합성 1

D,L-락트산 55 g(0.6 mole)과 글리콜산 45 g(0.6 mole)을 함께 250 ml의 3구 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 반응온도를 150 ℃로 상승시키고, 압력을 10 mmHg로 감압한 조건에서 12 시간 반응시킨 것을 제외하고, 상기 제조예 1과 동일한 방법을 수행하였다.

< 제조예 6> D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체(PLGA-COOH) 합성 2

D,L-락트산 73 g(0.8 mole)과 글리콜산 27 g(0.35 mole)을 함께 250 ml의 3구 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 반응온도를 160 ℃로 상승시키고, 압력을 10 mmHg로 감압한 조건에서 12 시간 반응시킨 것을 제외하고, 상기 제조예 1과 동일한 방법을 수행하였다.

< 제조예 7> D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체(PLGA-COOH) 합성 3

D,L-락트산 91 g(1.0 mole)과 글리콜산 9 g(0.12 mole)을 함께 250 ml의 3구 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 반응온도를 160 ℃로 상승시키고, 압력을 10 mmHg로 감압한 조건에서 12 시간 반응시킨 것을 제외하고 상기 제조예 1과 동일한 방법을 수행하였다.

< 제조예 8> D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체(PLGA-COOH) 합성 4

D,L-락트산 73 g(0.8 mole)과 글리콜산 27 g(0.35 mole)을 함께 250 ml의 3구 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 반응온도를 180 ℃로 상승시키고, 압력을 5 mmHg로 감압한 조건에서 24 시간 반응시킨 것을 제외하고 상기 제조예 1과 동일한 방법을 수행하였다.

상기 제조예 5~8에서 합성한 공중합체를 하기 표 2에 나타내었다.

[표 2]

제조예	락트산/글리콜산 몰비		반응온도(℃)	반응시간(hr)	압력(mmHg)	수평균분자량(달톤)	수득률(%)
	반응물	생성물					
5	50/50	52/48	150	12	10	920	63
6	70/30	67/33	160	12	10	1040	65
7	90/10	91/9	160	12	10	1180	68
8	70/30	71/29	180	24	5	1650	73

< 제조예 9> D,L-락트산과 만델릭산의 공중합체(PLMA-COOH)의 합성

D,L-락트산 75 g(0.83 mole)과 D,L-만델릭산 25 g(0.16 mole)을 함께 250 ml의 3구 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 반응 온도를 180 ℃로 상승시키고, 압력을 10~20 mmHg로 감압한 조건에서 5 시간 반응시킨 것을 제외하고, 상기 제조예 1과 동일한 방법을 수행하여 D,L-락트산과 만델릭산의 공중합체 54 g(수득률 54 %)을 얻었다. 생성물의 D,L-락트산/만델릭산의 몰비는 85/15이었다. 고분자의 수평균 분자량은 ¹H-NMR 스펙트럼으로 결정하였으며, 1096 달톤이었다.

< 제조예 10> 아세트시 D,L-폴리락트산 유도체의 (AcO-PLA-COOH) 합성

상기 제조예 2에서 합성한 D,L-폴리락트산(수평균 분자량 1140 달톤) 50 g을 염화 아세트산 20 ml와 함께 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 냉각기를 장치한 다음 질소기류 하에서 4 시간 동안 환류시켰다.

과량의 염화 아세트산을 증류하여 제거한 다음, 반응 생성물을 얼음과 물의 혼합 수용액에 혼합한 다음 천천히 저어서 고분자를 석출하였다.

석출된 고분자를 분리하여 증류수로 2번 세척한 다음, 무수 아세톤에 녹이고, 무수 황산 마그네슘을 가하여 과량의 수분을 제거하였다. 필터하여 황산 마그네슘을 제거하고, 진공 증발기로 아세톤을 제거하여 액체상의 아세트시 D,L-폴리락트산(46 g, 수득률 92 %)을 얻었다. ¹H-NMR 측정 결과, 2.02 ppm의 단일 피크로 아세트시기를 확인할 수 있었다.

< 제조예 11> 팔미토일옥시 D,L-폴리락트산 유도체의 (PalmO-PLA-COOH) 합성

상기 제조예 2에서 합성한 D,L-폴리락트산(수평균 분자량 1140 달톤) 20 g을 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 넣고 120℃ 기름조(oil bath)에서 진공 조건으로 수분을 완전히 제거하였다. 기름조 온도를 50℃로 내리고 아세톤 50 ml를 첨가하여 고분자를 완전히 녹였다. 여기에 염화 팔미트산 5 ml를 첨가하여 반응온도를 50℃로 하고 질소분위기에서 10시간 반응시켰다. 반응 생성물 중에 존재하는 미반응물을 과량의 헥산으로 세척하여 제거한다. 헥산을 증류하여 제거한 다음, 다시 아세톤에 녹인 후 반응생성물을 얼음과 물의 혼합 수용액에 혼합한 다음 천천히 저어서 고분자를 석출하였다.

석출된 고분자를 분리하여 증류수로 2번 세척한 다음, 무수 아세톤에 녹이고, 무수 황산 마그네슘을 가하여 과량의 수분을 제거하였다. 필터하여 황산 마그네슘을 제거하고, 진공 증발기로 아세톤을 제거하여 팔미토일옥시 D,L-폴리락트산 유도체(19.1 g, 수득률 96 %)을 얻었다. ¹H-NMR 측정 결과, 0.88, 1.3, 2.38 ppm의 피크로 팔미토일기를 확인할 수 있었다.

제조예 12~22 폴리락트산 유도체의 카르복시산 염 합성

상기 제조예 1~11 에서 합성한 폴리락트산 유도체를 아세톤 용매에서 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨 또는 탄산칼륨의 염기 수용액과 반응시켜 제조하였다.

< 제조예 12> 폴리락트산 나트륨염(PLA-COONa)의 합성 1

상기 제조예 1에서 합성한 D,L-폴리락트산(수평균 분자량 540 달톤)을 아세톤에 녹인 후 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 교반기를 장치한 후 상온에서 천천히 저어 준 후 탄산 수소 나트륨 수용액(1N)을 천천히 가하여 중화시켰다.

소량의 아세톤 용액을 취하여 다량의 증류수에 희석한 후 pH가 7 인 것을 확인 후, 무수 황산 마그네슘을 가하여 과량의 수분을 제거한 다음 필터하고, 용매 증발기로 아세톤을 증발시키고 흰색의 고체를 얻었다. 이를 다시 무수 아세톤에 녹인 후 필터하여 무수 아세톤에 녹지 않는 물질을 제거한 후 아세톤을 증발시켜 흰색의 고체 상태의 D,L-폴리락트산 나트륨염(수득률 96 %)을 얻었다.

< 제조예 13> 폴리락트산 나트륨 염(PLA-COONa)의 합성 2

상기 제조예 2에서 합성한 D,L-폴리락트산(수평균 분자량 1140 달톤)과 탄산나트륨 수용액을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 12와 동일한 방법을 수행하여 폴리락트산 나트륨 염(수득률 95 %)을 합성하였다.

< 제조예 14> 아세톡시 D,L-폴리락트산 나트륨 염(AcO-PLA-COONa)의 합성

상기 제조예 10에서 합성한 아세톡시 D,L-폴리락트산(수평균 분자량 1140 달톤)과 탄산나트륨 수용액을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 12와 동일한 방법을 수행하여 아세톡시 D,L-폴리락트산 나트륨 염(수득률 95 %)을 합성하였다.

< 제조예 15> 팔미토일옥시 D,L-폴리락트산 나트륨염(PalmO-PLA-COONa)의 합성

상기 제조예 11에서 합성한 팔미토일옥시 D,L-폴리락트산(수평균 분자량 1140달톤)을 아세톤 수용액 (28.6 v/v%)에 완전히 녹인 후 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 교반기를 장치한 후 상온에서 천천히 저어 준 후 탄산수소나트륨 수용액 (1N)을 천천히 가하여 중화시켰다.

소량의 아세톤 용액을 취하여 다량의 증류수에 희석한 후 pH가 7인 것을 확인 후, 무수 황산 마그네슘을 가하여 과량의 수분을 제거한 다음 필터하고, 용매 증발기로 아세톤 수용액을 증발시키고 흰색의 고체를 얻었다. 이를 다시 무수 아세톤에 녹인 후 필터하여 무수 아세톤에 녹지 않는 물질을 제거한 후 아세톤을 증발시켜 흰색의 고체 상태의 팔미토일옥시 D,L-폴리락트산 나트륨염(수득률 96 %)을 얻었다.

< 제조예 16> 폴리락트산 칼륨 염(PLA-COOK)의 합성

상기 제조예 3에서 합성한 D,L-폴리락트산(수평균 분자량 1550 달톤)과 탄산수소칼륨 수용액을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 12와 동일한 방법을 수행하여 폴리락트산 칼륨 염(수득률 98 %)을 합성하였다.

< 제조예 17> 폴리락트산 나트륨 염(PLA-COONa)의 합성 3

상기 제조예 4에서 합성한 D,L-폴리락트산(수평균 분자량 2100 달톤)을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 12와 동일한 방법을 수행하여 폴리락트산 나트륨 염(수득률 95 %)을 합성하였다.

< 제조예 18> D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체의 나트륨 염(PLGA-COONa)의 합성 1

상기 제조예 5에서 합성한 D,L-락트산과 글리콜산 공중합체(수평균 분자량 920 달톤)과 탄산나트륨 수용액을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 12와 동일한 방법을 수행하여 D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체의 나트륨 염(수득률 98 %)을 합성하였다.

< 제조예 19> D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체의 나트륨 염(PLGA-COONa)의 합성 2

상기 제조예 6에서 합성한 D,L-락트산과 글리콜산 공중합체(수평균 분자량 1040 달톤)을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 12와 동일한 방법을 수행하여 D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체의 나트륨 염(수득률 93 %)을 합성하였다.

< 제조예 20> D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체의 칼륨 염(PLGA-COOK)의 합성

상기 제조예 7에서 합성한 D,L-락트산과 글리콜산 공중합체(수평균 분자량 1180 달톤)과 탄산칼륨 수용액을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 12와 동일한 방법을 수행하여 D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체의 칼륨 염(수득률 92 %)을 합성하였다.

< 제조예 21> D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체의 나트륨 염(PLGA-COONa)의 합성 3

상기 제조예 8에서 합성한 D,L-락트산과 글리콜산 공중합체(수평균 분자량 1650 달톤)을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 12와 동일한 방법을 수행하여 D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체의 나트륨 염(수득률 98 %)을 합성하였다.

< 제조예 22> D,L-락트산과 만델릭산의 공중합체의 나트륨 염(PLMA-COONa)의 합성

상기 제조예 9에서 합성한 D,L-락트산과 만델릭산의 공중합체(수평균 분자량 1096 달톤)을 사용하는 것을 제외하고, 상기 제조예 12와 동일한 방법을 수행하여 흰색의 고체 상태의 D,L-락트산과 만델릭산의 공중합체 나트륨염(수득률 96 %)을 얻었다.

상기 제조예 12~22에서 합성한 폴리락트산 유도체의 카르복시산 염을 하기 표 3에 나타내었다.

[표 3]

제조예	반응물(분자량)	염기	생성물	수평균분자량(달톤)	수득률(%)
12	PLA-COOH(540)	NaHCO ₃	PLA-COONa	540	96
13	PLA-COOH(1140)	Na ₂ CO ₃	PLA-COONa	1140	95
14	AcO-PLA-COOH(1140)	Na ₂ CO ₃	AcO-PLA-COONa	1140	95
15	PalmitoylO-PLA-COOH(1140)	NaHCO ₃	PalmitoylO-PLA-COONa	1140	96
16	PLA-COOH(1550)	KHCO ₃	PLA-COOK	1550	98
17	PLA-COOH(2100)	NaHCO ₃	PLA-COONa	2100	95
18	PLGA-COOH(920)	Na ₂ CO ₃	PLGA-COONa	920	98
19	PLGA-COOH(1040)	NaHCO ₃	PLGA-COONa	1040	93
20	PLGA-COOH(1180)	K ₂ CO ₃	PLGA-COOK	1180	92
21	PLGA-COOH(1650)	NaHCO ₃	PLGA-COONa	1650	98
22	PLMA-COOH(1096)	NaHCO ₃	PLMA-COONa	1096	96

제조예 23~29 친수성 블록(A)과 소수성 블록(B)의 A-B형 블록 공중합체 합성

< 제조예 23> 모노메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리락타이드(mPEG-PLA) 블록 공중합체 중합(A-B형)

모노메톡시폴리에틸렌글리콜(수평균 분자량 2,000 달톤) 5.0 g을 2 구 100 ml 둥근바닥 플라스크에 넣은 후 감압(1 mmHg)하에서 3~4 시간 동안 130 °C로 가열하여 수분을 제거시켰다. 반응플라스크 내를 건조시킨 질소로 충전하고, 주사기를 이용하여 반응 촉매인 스테이너스 옥토에이트(Sn(Oct)₂)를 D,L-락타이드의 0.1 중량%(10.13 mg, 25 mmol)로 가하고, 30분 동안 교반한 후 130 °C에서 1 시간 동안 감압(1mmHg)하여 촉매를 용해시킨 용매(톨루엔)를 제거하였다. 정제한 락타이드 10.13 g을 가한 후, 130 °C에서 18 시간 가열하였다. 생성된 고분자를 메틸렌 클로라이드에 용해시킨 후 디에틸에테르에 가하여 고분자를 침전시켰다. 얻어진 고분자를 진공오븐에서 48 시간 건조하였다.

상기 모노메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리락타이드(mPEG-PLA)의 수평균 분자량은 2,000-1,765 달톤이었다. 또한, ¹H-NMR을 이용하여 A-B형임을 알 수 있었다.

< 제조예 24> 모노메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리락타이드(mPEG-PLA) 블록 공중합체 중합(A-B형)

모노메톡시폴리에틸렌글리콜(수평균 분자량 2,000 달톤) 5.0 g을 2 구 100 ml 둥근바닥 플라스크에 넣은 후 감압(1 mmHg)하에서 3~4 시간 동안 130 °C로 가열하여 수분을 제거시켰다. 반응플라스크 내를 건조시킨 질소로 충전하고, 주사기를 이용하여 반응 촉매인 스테이너스 옥토에이트($\text{Sn}(\text{Oct})_2$)를 D,L-락타이드의 0.1 중량%(13.75 mg, 34 mmol)로 가하고, 30분 동안 교반한 후 130 °C에서 1 시간 동안 감압(1mmHg)하여 촉매를 용해시킨 용매(톨루엔)를 제거하였다. 정제한 락타이드 13.75 g을 가한 후, 130 °C에서 18 시간 가열하였다. 생성된 고분자를 메틸렌 클로라이드에 용해시킨 후 디에틸에테르에 가하여 고분자를 침전시켰다. 얻어진 고분자를 진공오븐에서 48 시간 건조하였다.

상기 모노메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리락타이드(mPEG-PLA)의 수평균 분자량은 2,000-5,000 달톤이었다. 또한, $^1\text{H-NMR}$ 을 이용하여 A-B형임을 알 수 있었다.

< 제조예 25> 모노메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리락타이드(mPEG-PLA) 블록 공중합체 중합(A-B형)

모노메톡시폴리에틸렌글리콜(수평균 분자량 2,000 달톤) 5.0 g을 2 구 100 ml 둥근바닥 플라스크에 넣은 후 감압(1 mmHg)하에서 3~4 시간 동안 130 °C로 가열하여 수분을 제거시켰다. 반응플라스크 내를 건조시킨 질소로 충전하고, 주사기를 이용하여 반응 촉매인 스테이너스 옥토에이트($\text{Sn}(\text{Oct})_2$)를 D,L-락타이드의 0.1 중량%(22.0 mg, 55 mmol)로 가하고, 30분 동안 교반한 후 130 °C에서 1 시간 동안 감압(1mmHg)하여 촉매를 용해시킨 용매(톨루엔)를 제거하였다. 정제한 락타이드 22.0 g을 가한 후, 130 °C에서 18 시간 가열하였다. 생성된 고분자를 메틸렌 클로라이드에 용해시킨 후 디에틸에테르에 가하여 고분자를 침전시켰다. 얻어진 고분자를 진공오븐에서 48 시간 건조하였다.

상기 모노메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리락타이드(mPEG-PLA)의 수평균 분자량은 2,000-8,000 달톤이었다. 또한, $^1\text{H-NMR}$ 을 이용하여 A-B형임을 알 수 있었다.

< 제조예 26> 모노메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리(락틱-co-글리콜라이드)(mPEG-PLGA) 블록 공중합체 중합(A-B형)

상기 제조예 23의 방법에 따라 모노메톡시폴리에틸렌글리콜(수평균 분자량 5,000 달톤)과 락타이드 및 글리콜라이드를 스테이너스옥토에이트 촉매와 함께 120 °C에서 12 시간 반응시켜 합성하였다.

상기 모노메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리(락틱-co-글리콜라이드)(mPEG-PLGA)의 수평균 분자량은 5,000-4,000 달톤이었다. 또한, $^1\text{H-NMR}$ 을 이용하여 A-B형임을 알 수 있었다.

< 제조예 27> 모노메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리(락틱-co-파라다이옥산-2-온) (mPEG-PLDO) 블록 공중합체 중합(A-B형)

상기 제조예 23의 방법에 따라 모노메톡시폴리에틸렌글리콜(수평균 분자량 12,000달톤)과 락타이드 및 파라다이옥산-2-온을 스테이너스옥토에이트 촉매와 함께 110 °C에서 12 시간 반응시켜 합성하였다.

상기 모노메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리(락틱-co-파라다이옥산-2-온) (mPEG-PLDO)의 수평균 분자량은 12,000-10,000 달톤 이었다. 또한, $^1\text{H-NMR}$ 을 이용하여 A-B형임을 알 수 있었다.

< 제조예 28> 모노메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤(mPEG-PCL) 블록 공중합체 중합(A-B형)

상기 제조예 23의 방법에 따라 모노메톡시폴리에틸렌글리콜(수평균 분자량 12,000 달톤)과 카프로락톤을 스테이너스 옥토에이트 촉매와 함께 130 °C에서 12 시간 반응시켜 합성하였다.

상기 모노메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리카프로락톤(mPEG-PCL)의 수평균 분자량은 12,000-5,000 달톤 이었다. 또한, $^1\text{H-NMR}$ 을 이용하여 A-B형임을 알 수 있었다.

< 제조예 29> 모노메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리락타이드-팔미테이트(mPEG-PLA-palmitate) 블록 공중합체 중합(A-B형)

합성된 모노메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리락타이드(mPEG-PLA) (수평균분자량 2000-1750, 20g)을 플라스크에 넣고 120℃ 오일 베스(oil bath)에서 진공조건으로 수분을 완전히 제거시켰다. 온도를 50℃로 낮추고 아세톤 50ml를 첨가하여 고분자를 완전히 용해시켰다. 여기에 팔미토실 클로라이드(Palmitoyl chloride) 2 ml (Palmitoyl chloride /mPEG-PLA=1.2/1 몰비)를 첨가하고, 반응온도를 50℃로 하여 질소기류 하에서 10시간 반응시켰다. 반응물을 과량의 헥산으로 미 반응물을 세척하고, 얻어진 고분자를 메틸렌 클로라이드에 용해시킨 후 다시 디에틸 에테르로 침전시키고 여과하였다. 얻어진 고분자를 진공오븐에서 48시간 건조하였다. 상기 모노메톡시폴리에틸렌글리콜-폴리락타이드 팔미테이트 (mPEG-PLA-palmitate)의 수평균 분자량은 2,000-1,800 달톤이었다. 또한 ¹H-NMR을 이용하여 mPEG-PLA 말단기인 -OH에 팔미토실기가 결합되었음을 알 수 있었다.

상기 제조예 23~27에서 합성한 블록 공중합체를 하기 표 4에 나타내었다.

[표 4]

제조예	양친성 블록 공중합체	수평균 분자량 (달톤)	수득율(%)
23	mPEG-PLA	2,000-1,765	86
24	mPEG-PLA	2,000-5,000	87
25	mPEG-PLA	2,000-8,000	85
26	mPEG-PLGA	5,000-4,000	90
27	mPEG-PLDO	12,000-10,000	78
28	mPEG-PCL	12,000-5,000	93
29	PEG-PLA-palmitate	2,000-1,800	90

실시에 1~5 난용성 약물 함유 혼합 고분자 미셀 제조

< 실시예 1> 파클리탁셀 함유 D,L-PLA-COONa, mPEG-PLGA 블록 공중합체 혼합 고분자 미셀 조성물 제조

상기 제조예에서 합성된 D,L-PLA-COONa(수평균 분자량 1140 달톤) 130 mg, 양친성 블록 공중합체 mPEG-PLGA (수평균 분자량 5,000-4,000 달톤) 100 mg 및 파클리탁셀 40 mg을 아세톤 1 ml에 용해시켜서 맑은 용액을 제조하였다. 아세톤을 제거한 후, 파클리탁셀 함유 혼합 고분자 조성물을 제조하였다.

상기 혼합 고분자 조성물에 증류수 1 ml를 가하고, 40 ℃에서 20 분간 저어서 파클리탁셀 함유 혼합 고분자 미셀 수용액을 제조하였다. 구멍크기가 200 nm인 필터로 필터하여 용해되지 않은 파클리탁셀을 제거하였다.

상기 실시예에 있어서 파클리탁셀 함량 및 용해도는 HPLC로 정량하였으며, 입자크기는 다이나믹 라이터 스캐터링(DLS)법으로 측정하였다.

D,L-PLA-COONa/mPEG-PLGA 조성비 : 56/44

파클리탁셀 함량 : 14.8 중량%

수용액에 대한 파클리탁셀 용해도 : 40 mg/ml

입자크기 : 24 nm

< 실시예 2> 파클리탁셀 함유 D,L-PLA-COONa, mPEG-PLA 블록 공중합체 혼합 고분자 미셀 조성물 제조

상기 제조예에서 합성된 D,L-PLA-COONa(수평균 분자량 1140 달톤) 180 mg, 양친성 블록 공중합체 mPEG-PLA (수평균 분자량 2,000-1,765 달톤) 100 mg, 및 파클리탁셀 20 mg을 아세톤 1 ml에 용해시켜서 맑은 용액을 제조한 후, 아세톤을 제거하고, 파클리탁셀 함유 혼합 고분자 조성물을 제조하였다.

상기 파클리탁셀 함유 고분자 조성물에 증류수 2 ml를 가하고, 40 °C에서 30 분간 저어서 파클리탁셀 함유 혼합 고분자 미셀 수용액을 제조하였으며, 구멍크기가 200 nm인 필터로 필터하여 용해되지 않은 파클리탁셀을 제거하였다.

D,L-PLA-COONa/mPEG-PLA 조성비 : 64/36

파클리탁셀 함량 : 6.7 중량%

수용액에 대한 파클리탁셀 용해도 : 10 mg/ml

입자크기 : 16 nm

< 실시예 3> 사이클로스포린 A 함유 D,L-PLGA-COONa, mPEG-PLA 블록 공중합체 혼합 고분자 미셀 조성물 제조

상기 제조예에서 합성된 D,L-PLGA-COONa(수평균 분자량 1650 달톤) 150 mg, 양친성 블록 공중합체 mPEG-PLA(수평균 분자량 2,000-1,765 달톤) 50 mg, 및 사이클로스포린 A 20 mg을 사용한 것을 제외하고, 실시예 2와 동일한 방법으로 사이클로스포린 A 함유 혼합 고분자 미셀 수용액을 제조하였으며, 구멍크기가 200 nm인 필터로 필터하여 용해되지 않은 사이클로스포린 A를 제거하였다.

D,L-PLGA-COONa/mPEG-PLA 조성비 : 75/25

사이클로스포린 A 함량 : 9.1 중량%

입자크기 : 20 nm

< 실시예 4> 사이클로스포린 A 함유 D,L-PLA-COONa, mPEG-PLA 블록 공중합체 혼합 고분자 미셀 조성물 제조

상기 제조예에서 합성된 D,L-PLA-COONa(수평균 분자량 540 달톤) 100 mg, 양친성 블록 공중합체 mPEG-PLA (수평균 분자량 2,000-1,765 달톤) 100 mg, 및 사이클로스포린 A 25 mg을 사용한 것을 제외하고, 실시예 2와 동일한 방법으로 사이클로스포린 A 함유 혼합 고분자 미셀 수용액을 제조하였다.

D,L-PLA-COONa/mPEG-PLA 조성비 : 50/50

사이클로스포린 A 함량 : 11.1 중량%

입자크기 : 22 nm

< 실시예 5> 사이클로스포린 A 함유 D,L-PLGA-COONa, mPEG-PLA 블록 공중합체 혼합 고분자 미셀 조성물 제조

상기 제조예에서 합성된 D,L-PLGA-COONa(수평균 분자량 1040 달톤) 100 mg, 양친성 블록 공중합체 mPEG-PLA (수평균 분자량 2,000-1,765 달톤) 100 mg, 및 사이클로스포린 A 25 mg을 사용한 것을 제외하고, 실시예 2와 동일한 방법으로 사이클로스포린 A 함유 혼합 고분자 미셀 수용액을 제조하였다.

D,L-PLGA-COONa/mPEG-PLA 조성비 : 50/50

사이클로스포린 A 함량 : 11.1 중량%

입자크기 : 24 nm

< 실시예 6> 파클리탁셀 함유 D,L-PLA-COONa, mPEG-PLA 블록 공중합체 혼합 고분자 미셀 조성물 제조

상기 제조예에서 합성된 D,L-PLA-COONa(수평균 분자량 1140 달톤) 100 mg, 양친성 블록 공중합체 mPEG-PLA(수평균 분자량 2,000-5,000 달톤) 90 mg, 및 파클리탁셀 10 mg를 사용한 것을 제외하고, 실시예 2와 동일한 방법으로 파클리탁셀 함유 혼합 고분자 미셀 수용액을 제조하였다.

D,L-PLA-COONa/mPEG-PLA 조성비 : 54/46

파클리탁셀 함량 : 5.0 중량%

수용액에 대한 파클리탁셀 용해도 : 10 mg/ml

입자크기 : 56 nm

< 실시예 7> 파클리탁셀 함유 D,L-PLA-COONa, mPEG-PLA 블록 공중합체 혼합 고분자 미셀 조성물 제조

상기 제조예에서 합성된 D,L-PLA-COONa(수평균 분자량 1140 달톤) 150 mg, 양친성 블록 공중합체 mPEG-PLA(수평균 분자량 2,000-8,000 달톤) 90 mg, 및 파클리탁셀 10 mg를 사용한 것을 제외하고, 실시예 2와 동일한 방법으로 파클리탁셀 함유 혼합 고분자 미셀 수용액을 제조하였다.

D,L-PLA-COONa/mPEG-PLA 조성비 : 63/37

파클리탁셀 함량 : 4.0 중량%

수용액에 대한 파클리탁셀 용해도 : 10 mg/ml

입자크기 : 56 nm

< 비교예 1> 파클리탁셀 함유 D,L-PLA-COONa 단독 고분자 미셀 제조

상기 제조예에서 합성한 D,L-PLA-COONa(수평균 분자량 1140 달톤) 80 mg과 파클리탁셀 20 mg을 아세톤 1 ml에 녹인 후 진공증발기로 아세톤을 제거한 후 증류수 1 ml를 가하여 파클리탁셀 함유 D,L-PLA-COONa 고분자 미셀을 제조하였으며, 구멍크기가 200 nm인 필터로 필터하여 용해되지 않은 파클리탁셀을 제거하였다. 상기 파클리탁셀 함유 D,L-PLA-COONa 단독 고분자 미셀의 파클리탁셀 함량, 용해도 및 입자크기는 하기와 같다.

파클리탁셀 함량 : 20 중량%

수용액에 대한 파클리탁셀 용해도 : 20 mg/ml

입자크기 : 18 nm

< 비교예 2> 파클리탁셀 함유 mPEG-PLGA 단독 고분자 미셀 제조

상기 제조예에서 합성한 mPEG-PLGA(수평균 분자량 5,000-4,000) 80 mg과 파클리탁셀 20 mg을 아세톤 1 ml에 녹인 후 진공증발기로 아세톤을 제거한 후 증류수 1 ml를 가하여 파클리탁셀 함유 mPEG-PLGA 고분자 미셀을 제조하였다.

파클리탁셀 함량 : 5 중량%

수용액에 대한 파클리탁셀 용해도 : 5 mg/ml

입자크기 : 28 nm

< 실험예 1> 안정성 비교

상기 실시예 1의 파클리탁셀 함유 혼합 고분자 미셀 조성물과, 비교예 1과 2의 D,L-PLA-COONa 또는 mPEG-PLGA 단독 고분자 미셀의 약물 봉입을 및 37 °C 수용액에서의 안정성을 평가하였다.

고분자 미셀에 의한 약물의 봉입율은 일정 과량의 약물을 첨가한 고분자 미셀을 제조한 후 구멍크기가 200 nm인 필터로 여과하고 여액 중의 약물농도를 HPLC로 측정하여 전체 고분자 미셀 조성물에 대한 약물의 중량%로 환산하여 나타내었다. 그 결과를 하기 표 5에 나타내었다.

[표 5]

구분	실시예 1	비교예 1	비교예 2
봉입율(%)	14.8	20	5

도 1~3은 상기 실시예 1 및 비교예 1~2의 조성물에 의해 고분자 미셀의 모형도를 나타낸 것이다.

상기 표 5에서 보는 바와 같이, 파클리탁셀 함량은 혼합 고분자 미셀 조성물과 D,L-PLA-COONa 단독 고분자 미셀 조성물에서는 각각 14.8 중량%, 20 중량 %가 봉입되었으나, mPEG-PLA 고분자 미셀에서는 5 중량% 만 봉입되고, 나머지는 방출되었다. mPEG-PLA 고분자 미셀의 경우, 다른 경우와 비교하여 약 1/3 정도 봉입율이 저하되었음을 알 수 있으며, 본 발명의 봉입율이 D,L-PLA-COONa의 경우와 비슷함을 알 수 있다.

또한, 상기 고분자 조성물을 pH 7의 인산 완충용액에 파클리탁셀의 농도가 1 mg/ml이 되게 희석한 다음, 37 °C에서 배양하면서 파클리탁셀의 농도를 시간에 따라 측정하였다. 그 결과는 하기 표 6에 나타내었다.

[표 6] 37 °C에서의 혼합 고분자 미셀과 단일 고분자 미셀의 안정성

시간(hr)	파클리탁셀 농도(mg/ml)		
	실시예 1	비교예 1	비교예 2
0	1.0	1.0	1.0
1	1.0	0.6	1.0
6	1.0	0.4	0.9
12	1.0	0.3	0.5
24	1.0	0.3	0.4

상기 표 6에서 보는 바와 같이, 실시예 1의 혼합 고분자 미셀 조성물에서는 24시간까지 전혀 파클리탁셀이 방출되지 않았으나, 비교예 1의 D,L-PLA-COONa 단독 고분자 미셀 조성물에서는 파클리탁셀이 1시간 이후부터 급격히 방출되었다. 또한, 비교예 2의 mPEG-PLGA 단독 고분자 미셀에서는 6시간 후부터 방출되기 시작하여 24시간 후에는 약 40%의 약물만 남아 있었다. 상기 결과로부터 비교예 2의 mPEG-PLGA 단독 고분자 미셀의 경우 보다 혼합 고분자 조성물의 안정성이 3 배 이상 증가함을 알 수 있다.

< 실험예 2> 고분자의 조성비가 난용성 약물 함유 혼합 고분자 미셀의 안정성에 미치는 영향 평가

상기 제조예 중 D,L-PLA-COONa(수평균 분자량 1140 달톤)과 양친성 블록 공중합체 mPEG-PLA(수평균 분자량 2,000-1,765 달톤)의 조성비를 0/100, 10/90, 20/80, 40/60, 50/50, 60/40, 80/20, 90/10 및 100/0으로 변화시키면서 블록 공중합체, 폴리락트산 유도체 및 약물 100 중량%에 대하여 파클리탁셀이 9.1 중량 % 함유된 조성물을 실

시에 1의 방법으로 제조한 다음, pH 7의 인산 완충용액에 파클리탁셀의 농도가 1 mg/ml이 되게 희석하고 25 °C에서 배양하면서 파클리탁셀의 농도를 시간에 따라 측정하여 안정성을 비교하였다. 그 결과는 표 7에 나타내었다.

[표 7] 25 °C에서의 폴리락트산 유도체와 양친성 블록공중합체의 혼합 조성비에 따른 안정성 비교

D,L-PLA-COONa	mPEG-PLA	파클리탁셀	초기농도(mg/ml)	12 시간 후 농도(mg/ml)	24 시간 후 농도(mg/ml)
-	100 mg	10 mg	1.0	0.65	0.2
10 mg	90 mg	10 mg	1.0	1.0	0.83
20 mg	80 mg	10 mg	1.0	1.0	1.0
40 mg	60 mg	10 mg	1.0	1.0	1.0
50 mg	50 mg	10 mg	1.0	1.0	1.0
60 mg	40 mg	10 mg	1.0	1.0	1.0
80 mg	20 mg	10 mg	1.0	1.0	1.0
90 mg	10 mg	10 mg	1.0	1.0	0.94
100 mg	-	10 mg	1.0	0.37	0.32

상기 표 7에서 보는 바와 같이, 폴리락트산 유도체 또는 양친성 블록공중합체를 포함하는 단일 고분자 미셀의 경우, 12 시간 후부터 수용액 내의 파클리탁셀의 농도가 감소하였으나, 본 발명의 혼합 고분자 미셀의 경우 24 시간 후까지도 파클리탁셀의 농도 변화가 없었다. 상기 결과로부터 혼합 고분자 미셀이 단일 고분자 미셀에 비해서 보다 안정성이 우수함을 알 수 있다.

발명의 효과

상술한 바와 같이, 본 발명에 의한 혼합 고분자 미셀 조성물은 수용액 또는 체액에서 안정한 고분자 미셀을 형성하고, 상기 형성된 미셀 내에 난용성 약물을 함유시켜 난용성 약물의 가용화가 가능할 뿐만 아니라, 양친성 블록 공중합체 단독으로 사용하였을 때보다 약물 봉입률이 약 3배 정도 우수하며, 또한, 난용성 약물을 혼합한 경우, 본 발명의 고분자 미셀 조성물은 시간이 지남에 따라 난용성 약물의 농도가 변화가 없었으며, 종래 양친성 블록 공중합체 또는 폴리락트산을 각각 단독으로 사용한 경우 보다 수용액에서 고분자 미셀이 장시간 안정하게 유지되도록 하여 약물이 단시간 내에 방출되는 것을 막을 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

친수성 블록과 소수성 블록으로 구성된 비이온성 양친성 블록 공중합체, 및

카르복시산 말단기를 함유하는 폴리락트산 유도체를 포함하고,

체액 또는 수용액에서 고분자 미셀을 형성할 수 있는 고분자 미셀 조성물.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 상기 고분자 미셀 조성물이 양친성 블록 공중합체 및 폴리락트산 유도체의 총합을 100 중량% 기준하여 비이온성 양친성 블록 공중합체 5~95 중량%, 및

폴리락트산 유도체 5~95 중량%를 포함하는 것을 특징으로 하는 고분자 미셀 조성물.

청구항 3.

제 1항에 있어서, 상기 친수성 블록이 폴리알킬렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알콜 및 폴리 아크릴아마이드로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것이고,

상기 소수성 블록이 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리다이옥산-2-온, 폴리카프로락톤, 폴리락틱-co-글리콜라 이드, 폴리락틱-co-카프로락톤, 폴리락틱-co-다이옥산2-온, 및 카르복시산 말단기가 지방산으로 치환된 이들의 유 도체로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 고분자 미셀 조성물.

청구항 4.

제 3항에 있어서, 상기 친수성 블록 및 소수성 블록이 각각 중량평균 분자량 500~50,000 달톤인 것을 특징으로 하는 고분자 미셀 조성물.

청구항 5.

제 1항에 있어서, 상기 양친성 블록 공중합체가 친수성 블록과 소수성 블록에 대하여 2:8~8:2(w/w)인 것을 특징으로 하는 고분자 미셀 조성물.

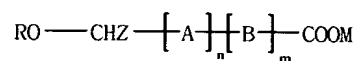
청구항 6.

제 1항에 있어서, 상기 폴리락트산 유도체가 pH 4 이하의 수용액에서는 녹지 않으며, pH 4 이상의 수용액에서 녹아서 미셀을 형성하고, 수평균 분자량이 500~2,500 달톤인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7.

제 6항에 있어서, 상기 폴리락트산 유도체가 하기 화학식 1로 표시되는 것을 특징으로 하는 고분자 미셀 조성물.

화학식 1



(상기 식에서,

A는 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-CH_2-$ 이고,

B는 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-CH_2-$, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 또는

$-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-CH_2CH_2OCH_2-$ 이고,

R은 수소, 아세틸기, 벤조일기, 데카노일기, 팔미토일기, 메틸기 또는 에틸기이며,

Z 및 Y는 수소, 메틸기 또는 페닐기이며,

M은 수소, 나트륨, 칼륨 또는 리튬이며,

n은 1~30의 정수이며,

m은 0~20의 정수이다.)

청구항 8.

제 7항에 있어서, 상기 폴리락트산 유도체가 D,L-폴리락트산, D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체, D,L-락트산과 카프로락톤의 공중합체 및 D,L-락트산과 1,4-디옥산-2-온의 공중합체로 이루어진 그룹 중에서 선택된 것을 특징으로 하는 조성물.

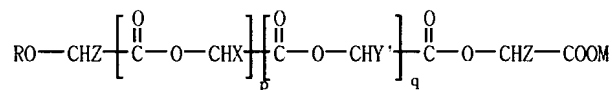
청구항 9.

제 7항에 있어서, 상기 폴리락트산 유도체가 축매 없이 축합반응에 의해서 합성된 것을 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산칼륨, 탄산수소칼륨 및 탄산리튬으로 이루어진 그룹 중 선택되는 하나로 중화시켜 제조한 나트륨염, 칼륨염 또는 리튬염 형태인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10.

제 7항에 있어서, 상기 폴리락트산 유도체가 하기 화학식 2로 표시되는 것을 특징으로 하는 고분자 조성물.

화학식 2



(상기 식에서,

R은 수소, 아세틸기, 벤조일기, 데카노일기, 팔미토일기, 메틸기 또는 에틸기이며,

Z는 수소, 메틸기 또는 페닐기이며,

M은 수소, 나트륨, 칼륨 또는 리튬이며,

X는 메틸기이며,

Y는 수소 또는 페닐기이며,

p는 0~25의 정수이며,

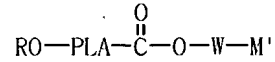
q는 0~25의 정수이며,

단, p+q는 5~25의 정수이다.)

청구항 11.

제 6항에 있어서, 상기 폴리락트산 유도체가 하기 화학식 3로 표시되는 것을 특징으로 하는 고분자 조성물.

화학식 3



(상기 식에서,

R은 수소, 아세틸기, 벤조일기, 데카노일기, 팔미토일기, 메틸기 또는 에틸기이며,

W-M은 $\text{---}\overset{\text{COOH}}{\underset{\mid}{\text{C}}}\text{---}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$ 또는 $\text{---}\overset{\text{COOH}}{\underset{\mid}{\text{CH}}}\text{---CH}_2\text{COOH}$ 이며,

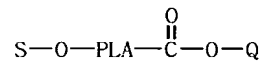
M은 수소, 나트륨, 칼륨 또는 리튬이며,

PLA는 D,L-폴리락트산, D-폴리락트산, 폴리만델산, D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체, D,L-락트산과 만델산의 공중합체, D,L-락트산과 카프로락톤의 공중합체 및 D,L-락트산과 1,4-디옥산-2-온의 공중합체이다.)

청구항 12.

제 6항에 있어서, 상기 폴리락트산 유도체가 하기 화학식 4로 표시되는 것을 특징으로 하는 고분자 조성물.

화학식 4



(상기식에서,

S는 $\text{H---}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{---}(\text{CH}_2)_a\text{---COOH}$ 이며,

L은 $\text{---NR}_1\text{---}$ 또는 ---O--- 이며,

R₁은 수소 또는 C₁ ~ C₁₀의 알킬이며,

Q는 CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃ 또는 CH₂C₆H₅이며,

M은 수소, 나트륨, 칼륨 또는 리튬이며,

a는 0~4의 정수이며,

b는 1~10의 정수이며,

PLA는 D,L-폴리락트산, D-폴리락트산, 폴리만델산, D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체, D,L-락트산과 만델산의 공중합체, D,L-락트산과 카프로락톤의 공중합체 및 D,L-락트산과 1,4-디옥산-2-온의 공중합체이다.)

청구항 13.

제 1항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 따른 고분자 미셀 조성물 70~99.9 중량% 및 난용성 약물 0.01~30 중량%를 포함하고, 상기 약물이 상기 고분자 미셀의 소수성 코어에 물리적으로 봉입되어 있는 약학적 조성물.

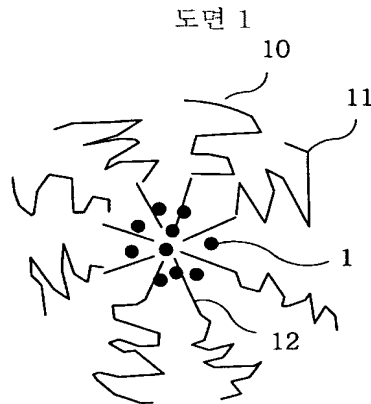
청구항 14.

제 13항에 있어서, 상기 난용성 약물이 물에 대한 용해도 50 mg/ml 이하인 것을 특징으로 하는 조성물.

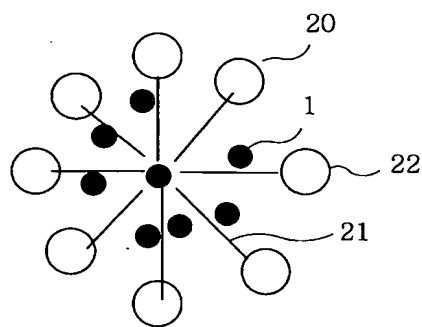
청구항 15.

제 13항에 있어서, 상기 난용성 약물이 파클리탁셀, 캄토테신, 에토포싸이드, 독소루비신, 다우소루비신, 이다루비신, 아라-C 등의 항암제, 싸이클로스포린 A 등의 면역억제제, 테스토스테론, 에스트라다이올, 에스트로젠, 프로제스테론, 트리암시론 아세테이트, 텍사메타손 등의 스테로이드 호르몬 약물, 테녹시캄, 피록시캄, 인도메타신, 이부프로펜 및 COX-II 억제제로 이루어진 그룹 중에서 선택된 것을 특징으로 하는 조성물.

도면



도면 2



도면 3

